

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

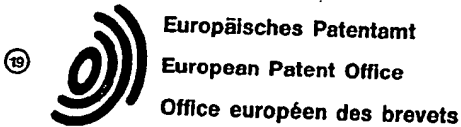
- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

10 NOV. 2003

PVS



(11) Numéro de publication:

0 278 877
A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 88420027.0

(22) Date de dépôt: 28.01.88

(51) Int. Cl.⁴: **A 61 K 39/35****A 61 K 9/20, A 61 K 9/18**

(30) Priorité: 28.01.87 FR 8701378

(43) Date de publication de la demande:
17.08.88 Bulletin 88/33(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE(71) Demandeur: **MEDIBREX SOCIETE CIVILE DITE:**
1 avenue Marcellin Berthelot
F-38100 Grenoble (FR)(72) Inventeur: **Bruttmann, Georges**
11 Place Victor Hugo
F-38000 Grenoble. (FR)**Pedrafi, Patrick**
Chemin des Chapelaines La Boutaevilloise
F-74000 Annecy le Vieux (FR)**Robert, Serge**
14 rue des Dégues
Braine le Chateau (BE)(74) Mandataire: **Maureau, Philippe et al**
Cabinet Germain & Maureau Le Britannia - Tour C 20, bld
Eugène Déruelle Boite Postale 3011
F-69392 Lyon Cédex 03 (FR)(54) **Nouvelles formes galéniques d'allergènes pour administration par voie per- et sublinguale.**

(57) Ces nouvelles formes galéniques d'allergènes sont caractérisées en ce que lesdits allergènes sont contenus en quantités strictement contrôlées et reproductibles dans des supports solides prévus pour une libération progressive du principe actif par voie per- et sub-linguale.

Leur procédé de préparation comprend les étapes suivantes :

- mise en solution d'un allergène dans un solvant polaire pour obtenir une solution-mère ;
- préparation de dilutions à différentes concentrations,
- fractionnement de chacune de ces dilutions en sous-dilutions,
- imprégnation par multi-imprégnation ou imprégnation fractionnée d'un support solide pharmaceutiquement acceptable avec chacune des sous-dilutions, chacune desdites étapes d'imprégnation étant suivie d'un séchage à air forcé et desséché à une température inférieure ou égale à 30°C ;
- Imprégnation finale protectrice du type dragéification.

Description

NOUVELLES FORMES GALENIQUES D'ALLERGENES POUR ADMINISTRATION PAR VOIE PER-ET-SUBLINGUALE

La présente invention concerne de nouvelles formes galéniques d'allergènes pour administration par voie per et sublinguale.

On connaît toute l'importance que présentent, depuis une période déjà ancienne, les techniques d'immunothérapie active et spécifique de désensibilisation avec utilisation d'allergènes.

Plusieurs techniques de désensibilisation sont actuellement proposées, la plus courante étant l'application sous forme de solutions injectables. Tous les praticiens connaissent les inconvénients de cette forme d'administration. Il faut, de plus, noter la non-fiabilité des dosages utilisés.

On peut, en effet, observer des variations de concentration importantes dans des flacons renfermant les mêmes concentrations théoriques, et ce, selon les lots de fabrication. Les doses injectées restent donc très approximatives, comme le sont les dilutions indiquées par les fabricants.

On connaît, par ailleurs, la durée des traitements de désensibilisation par voie injectable : il faut, en général, deux interventions par semaine en début de traitement, puis une intervention par semaine, une intervention tous les dix à douze jours, une intervention tous les quinze à vingt jours, le traitement se poursuivant pendant plusieurs années.

Il s'agit donc là de traitements longs et pénalisants pour le patient qui, souvent, les abandonne avant qu'ils arrivent à leur fin.

Une abondante littérature a déjà été consacrée aux traitements de désensibilisation par voie orale. Récemment G. MOLLER et Al dans Allergy 1986, 41, 271-278 a pu déterminer que l'on pouvait obtenir des résultats satisfaisants (avec toutefois des inconvénients liés à des troubles gastro-intestinaux) par administration de capsules à revêtement entérique mais au prix de dosages très élevés d'allergène, atteignant quatre-vingt fois ceux nécessaires dans les traitements par injection. Il semble que, de plus, l'on n'arrive pas à déterminer quelle est la quantité d'antigène absorbée qui est réellement désorbée et il est donc extrêmement difficile d'établir une posologie exacte.

On a, par ailleurs, souligné l'intérêt que peut présenter une application par voie sub-linguale (Glenis K. et al - Clinical Allergy, 1986, Vol.16, 483-491) qui permettrait d'éviter certains effets secondaires des applications par voie injectable.

La forme galénique choisie (forme liquide) ne saurait toutefois donner entière satisfaction ; quand on arrive à des dosages (donc à des volumes) relativement importants, une certaine partie du liquide est absorbée par voie orale et échappe donc à l'application par voie sub-linguale, ce qui fait qu'il n'est pas possible de maîtriser tous les facteurs du traitement.

Il s'agit donc d'une forme galénique assurant des dosages très approximatifs.

Cette méthode d'application par voie sub-linguale semble pourtant très prometteuse car les IgA salivaires doivent jouer un rôle important dans l'efficacité du traitement ; le mécanisme de la désensibilisation par voie sub-linguale est, de plus, sensiblement le même que celui de la désensibilisation par voie injectable.

Les inventeurs ont donc apporté tous leurs efforts à l'étude de nouvelles formes galéniques d'allergènes permettant de tirer partie de tous les avantages du mode d'administration par voie per-ou sub-linguale sans présenter pour autant les inconvénients mentionnés ci-avant.

Ils ont pu mettre au point des formes galéniques solides, assurant un dosage progressif et rigoureux de l'allergène, qui permettent donc d'assurer une surveillance rigoureuse du traitement ; les inventeurs ont, de plus, pu déterminer, ce qui est tout à fait surprenant, que ces nouvelles formes galéniques solides d'allergène pour application per-et sub-linguale permettaient d'obtenir une désensibilisation beaucoup plus rapide que celle que l'on peut obtenir en utilisant les autres formes galéniques d'administration d'allergènes connus, qu'il s'agisse d'administration par injection, par voie orale ou par voie per-linguale avec un support qui est un liquide.

Les nouvelles formes galéniques d'allergènes pour administration par voie per-et sublinguale selon l'invention sont caractérisées en ce que lesdits allergènes sont contenus en quantités strictement contrôlées et reproductibles dans des supports solides prévus pour une libération progressive du principe actif par voie per-et sublinguale.

Le procédé d'obtention des nouvelles formes galéniques d'allergènes selon l'invention va maintenant être expliqué en détail.

Le produit de départ est un allergène lyophilisé.

Cet allergène peut être de tout type : poussière de maison, acariens, hyménoptères, pollen de graminées ou tout autre, qu'il s'agisse de pneumallergènes, ou bien d'allergènes microbiens ou alimentaires.

L'allergène lyophilisé est mis en solution dans tout solvant convenable, de façon à obtenir une solution mère à 100 IR (indice de réaction). Le solvant utilisé peut être l'eau ou le sérum physiologique ; il peut être également choisi parmi d'autres solvants, de préférence polaires, tels que l'alcool éthylique de titre faible.

On prépare ensuite, en utilisant le même solvant que celui qui a servi à obtenir la solution-mère des dilutions à 10 IR, 1 IR, 0,1 IR, 0,01 IR, 0,001 IR et 0,0001 IR.

Chacune de ces dilutions est ensuite fractionnée en 1/15^{ème} ou 1/20^{ème} d'IR, de telle sorte qu'une dilution donne elle-même naissance à quinze ou vingt sous-dilutions.

Toutes les précautions seront prises, lors de chacune de ces dilutions ou sous-dilutions, pour que la quantité de solvant porteur d'allergène reste constante, celui afin de réaliser toutes les imprégnations de façon identique.

On réalise ensuite, dans une turbine, à l'aide d'un injecteur du type dénommé "spray-doseur", l'imprégnation, à l'aide de chacune des dilutions ou sous-dilutions de globules constitués, de façon connue en soi, d'un support solide pharmaceutiquement acceptable et spécialement d'un mélange saccharose-lactose. Il est bien évident que, sans sortir du cadre de l'invention, ces globules pourraient être remplacés par des poudres ou des comprimés, également adaptés à l'application par voie perlinguale ou sublinguale.

La technique d'imprégnation est celle de la multi-imprégnation ou de l'imprégnation fractionnée, de manière à garantir une parfaite répartition du principe actif homogène.

Entre chaque imprégnation, le séchage est réalisé par passage d'air forcé et desséché dans une chambre où règne une dépression obtenue par la différence de débit existant entre ce passage d'air et un puissant extracteur.

Selon une caractéristique importante de l'invention, cette opération de séchage sera effectuée à une température inférieure ou égale à 30°C.

On a, en effet, déterminé, au cours des nombreux essais ayant conduit à la mise au point dudit procédé, que le procédé n'est plus fiable quand la température dépasse 38-40°C.

La dernière imprégnation est une imprégnation protectrice du type "dragéification".

Selon un autre mode de réalisation du procédé selon l'invention, et afin de garantir que soit totalement maintenue l'intégralité physicochimique du principe actif, les différentes étapes de l'imprégnation sont effectuées sous atmosphère d'azote.

La dernière opération consiste à mettre en gélules les globules ainsi obtenus, ou éventuellement à placer lesdits globules ou les poudres ou comprimés dans des tubes-doses et à terminer le conditionnement de façon classique (blisters pour les gélules, coffrets pour les tubes-doses) en numérotant, bien évidemment, les gélules à doses croissantes.

Chaque fraction IR étant divisée en 1/20^è, les préparations terminales se présentent sous forme de plaquettes-calendriers à dose croissante de quarante ou cinquante jours de traitement.

Il suffit au patient de prendre une prise quotidienne per-linguale en doses croissantes pendant quatre-vingt à cent jours pour arriver à la dose maximale.

Il prend ensuite des doses dites de stabilisation avec une dose par jour, puis deux fois par semaine, puis une fois par semaine.

On a constaté que, de façon très suprenante, par rapport à la désensibilisation classique et notamment par rapport à la désensibilisation par injection, les résultats cliniques sont très fortement supérieurs ; on relève une amélioration de 80 à 85 % au bout de deux à trois mois de traitement. La production d'anticorps bloquants du type IgG4 est accélérée et la tolérance est parfaite.

On n'a dénombré que 2 à 3 % de réactions syndromiques ; celles-ci sont facilement contrôlées par une diminution -ou un espacement- des prises.

Un autre avantage tout à fait surprenant des nouvelles formes galéniques d'allergènes selon l'invention est que la durée de la désensibilisation est très fortement réduite par rapport aux autres formes galéniques d'application connues. Le traitement ne dure plus plusieurs années mais simplement quelques mois, et surtout, il est possible d'atteindre les doses maximales très rapidement, entre quatre-vingt et cent jours.

Les nouvelles formes galéniques d'allergènes selon l'invention présentent encore d'autres avantages parmi lesquels on peut citer l'allègement important du coût de la désensibilisation, compte-tenu de la quasi-disparition des actes médicaux ou des soins infirmiers. Seules sont nécessaires des consultations de contrôle à un mois ou deux mois.

Des essais, menés en double aveugle contre placebo sur plus de deux mille patients, ont permis de confirmer ce qui précède.

Certains de ces résultats sont rassemblés dans les tableaux qui suivent :

0 278 877

RESULTATS DE LA DESENSIBILISATION SUBLINGUALE
DES 60 ASTHMATIQUES ALLERGIQUES
(en per-annuel)

MALADES	T.B.	B.	A..B	NUL	RESULTATS
ACTIFS : 29 (1 perdu de vue)	9	11	3	6	21/29 75 %
PLACEBO 28 (2 perdus de vue)	1	3	2	22	6/28 21,5 %

POUSSIÈRE DE MAISON

ACARIENS

0 278 877

RESULTATS DE LA DESENSIBILISATION SUBLINGUALE
DANS LA RHINITE PER-ANNUELLE DE L'ADULTE

MALADES	T.B.	B.	A..B	NUL	RESULTATS
ACTIFS : 15	9	1	3	2	13/15 86 %
PLACEBO : 15	0	1	0	14	1/15 6,5 %

POUSSIÈRE DE MAISON
ACARIENS

RESULTATS DE LA DESENSIBILISATION SUBLINGUALE (30 POLLINOSES) EN PRE-SAISONNIER

5

10	MALADES	T.B.	B.	A..B	NUL	RESULTATS
15	ACTIFS :					12/15
20	15	9	3	0	3	80 %
25	PLACEBO :					2/15
30	15	0	0	2	13	13 %
35						

POLLENS DE GRAMINEES

40

Il est bien évident que la présente invention ne saurait se limiter aux concentrations, modes de fractionnement ou dilutions donnés ci-avant à titre d'exemple non limitatif; ces concentrations, modes de fractionnement et dilutions peuvent, bien entendu, être adaptés sur demande ; de même, le support saccharose-lactose peut être remplacé par un autre support pharmaceutiquement acceptable adapté.

45

Revendications

50

1- Nouvelles formes galéniques d'allergènes pour administration par voie per- et sublinguale, caractérisées en ce que lesdits allergènes sont contenus en quantités strictement contrôlées et reproductibles dans des supports solides prévus pour une libération progressive du principe actif par voie per-et sublinguale.

55

2- Procédé de préparation de formes galéniques solides d'allergènes selon la revendication 1, caractérisé par les étapes suivantes :

- mise en solution d'un allergène dans un solvant polaire pour obtenir une solution mère ;
- préparation de dilutions à différentes concentrations,
- fractionnement de chacune de ces dilutions en sous-dilutions;

60

- imprégnation par multi-imprégnation ou imprégnation fractionnée d'un support solide pharmaceutiquement acceptable avec chacune des sous-dilutions, chacune desdites étapes d'imprégnation étant suivie d'un séchage à air forcé et desséché à une température inférieure ou égale à 30° C ;

- imprégnation finale protectrice du type dragéification.

65

3- Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'allergène se trouve sous forme lyophilisée.

4- Procédé selon la revendication 2 et la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant polaire est choisi parmi l'eau, le sérum physiologique et l'alcool éthylique de titre faible.

0 278 877

5- Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisé en ce que les différentes étapes de l'imprégnation sont effectuées sous atmosphère d'azote.

6- Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisé en ce que le support solide pharmaceutiquement acceptable est un mélange saccharose-lactose.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 88 42 0027

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. CL4)
X	G. NETIEN et al.: "Galenica 16 - Médicaments homéopathiques", édition 2, 1986, pages 77-99, Technique et Documentation, Paris, FR * Page 78, paragraphe 5 - page 85, paragraphe 2; page 87, paragraphe 4 - page 90, dernier paragraphe; page 92, lignes 13-20; page 94, ligne 1 - page 98, ligne 7 *	1,4,6	A 61 K 39/35 A 61 K 9/20 A 61 K 9/18
A	EP-A-0 192 321 (BEECHAM GROUP PLC.) * Page 1, ligne 35 - page 6, ligne 23 *		
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL4)
			A 61 K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lies de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 25-04-1988	Examineur TZSCHOPPE, D.A.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	